Attention : Traduction automatique – Possibilité d'erreurs

Afin de diffuser au plus grand nombre et le plus rapidement possible les actualités de la recherche sur le VIH et les mises à jour des essais, cet article a été traduit automatiquement par l'IA et n'a pas encore été revu par un rédacteur humain. Bien que nous nous efforcions de fournir des informations précises et accessibles, les traductions de l'IA peuvent contenir des erreurs grammaticales, des interprétations erronées ou des formulations peu claires.

Pour obtenir les informations les plus fiables, veuillez-vous référer à la version anglaise originale ou revenez plus tard pour consulter la traduction entièrement révisée par des humains. Si vous remarquez des problèmes importants ou si vous êtes un locuteur natif de cette langue et que vous souhaitez nous aider à améliorer la précision des traductions, n'hésitez pas à nous contacter à l'adresse editors@hdbuzz.net.

UniQure a annoncé des résultats positifs de son essai de phase I/II de l'AMT-130, une thérapie génique unique testée chez les personnes atteintes de la maladie de Huntington (MH). Les données de base sont un résumé des principaux résultats d'une étude qui est publié rapidement après que les données aient été mises à la disposition de la société à un moment précis. Dans cette mise à jour, uniQure indique que la progression des symptômes est significativement ralentie par le médicament et que le critère d'évaluation principal de l'essai a été atteint. C'est la première fois qu'il est démontré qu'un médicament modifie l'évolution de la maladie de Huntington chez des personnes participant à un essai clinique. HDBuzz s'est entretenu avec Walid Abi-Saab, médecin en chef de l'uniQure, et Matt Kapusta, PDG de l'uniQure, afin de clarifier cette mise à jour pour la communauté des personnes atteintes de la maladie de Huntington. Entrons dans les détails de ce médicament et de la mise à jour communiquée par uniQure.

Qu'est-ce que l'AMT-130 et comment fonctionne-t-il ?

La MH est causée par une copie défectueuse du gène de la huntingtine, qui contient une section étendue de « lettres » d'ADN qui répètent C-A-G à l'infini. Cette expansion entraîne la production d'une forme élargie de la protéine huntingtine, dont on pense qu'elle est nocive et qu'elle endommage progressivement les cellules cérébrales.

L'idée qui sous-tend l'AMT-130 est de réduire la quantité de protéine huntingtine produite par les cellules. Il appartient à une classe de médicaments connus sous le nom de médicaments abaissant le taux de huntingtine, pour lesquels de nombreux essais sont en cours. Certaines de ces approches sont administrées sous forme de comprimés (par exemple, SKY-0515 et votoplam) ou par ponction lombaire (par exemple, WVE-003 et tominersen), mais toutes nécessitent des doses répétées.

AMT-130 est la toute première thérapie génique conçue spécifiquement pour la maladie de Huntington à avoir fait l'objet d'essais cliniques chez l'homme. Au lieu d'être administré sous forme de pilule ou d'injection, l'AMT-130 est délivré directement dans le cerveau par le biais d'une procédure chirurgicale. uniQure pense que l'AMT-130 a le potentiel d'être un traitement qui dure toute la vie.

L'AMT-130 est conditionné dans un virus inoffensif spécialement conçu, appelé AAV5. Considérez ce virus comme un cheval de Troie – une coquille utilisée comme emballage pour introduire quelque chose (de bon cette fois !) dans le cerveau. Ce virus contient les plans de fabrication d'une molécule génétique spéciale qui se colle aux instructions que les cellules utilisent normalement pour fabriquer la protéine huntingtine. En se liant à ces instructions, AMT-130 les marque essentiellement pour les détruire. Avec moins d'instructions, les cellules fabriquent moins de protéines de huntingtine, y compris la version nocive liée à la maladie de Huntington. Le traitement réduit les niveaux de la protéine de huntingtine élargie et de la protéine de huntingtine normale.

Des pas courageux vers une thérapie génique de la maladie de Huntington

Les effets des thérapies géniques, comme l'AMT-130, sont irréversibles et leur administration par chirurgie cérébrale comporte de nombreux risques. Pour cette raison et après de nombreuses études sur différents modèles animaux de la maladie de Huntington, uniQure a commencé à tester l'AMT-130 chez l'homme en procédant à des essais prudents sur de petites cohortes et à une surveillance rigoureuse de l'innocuité. Au début, certains effets indésirables graves chez les participants recevant la dose élevée ont conduit à une pause temporaire, à des examens de sécurité et à des ajustements.

La communauté des personnes atteintes de la maladie de Huntington est profondément reconnaissante aux participants qui ont fait les premiers pas courageux en étant les premiers à recevoir l'AMT-130. Leur courage a permis à d'autres personnes de participer aux essais de cette thérapie génique.

Mais à la mi-2024, le tableau commençait à être beaucoup plus encourageant. En juillet 2024, uniQure a publié une mise à jour partageant les données des participants à l'essai qui étaient 24 mois après la chirurgie. Dans cette mise à jour intermédiaire, il apparaissait que la progression de la maladie ralentissait, que les niveaux des biomarqueurs qui suivent la santé des cellules cérébrales, comme la lumière du neurofilament (NfL), allaient dans une direction favorable, et qu'il n'y avait pas de problèmes de sécurité majeurs. Avec d'autres mises à jour d'essais positifs à cette époque, cela nous a donné la première indication que l'abaissement de l'HTT en tant qu'approche pour traiter la MH pourrait être en mesure de ralentir la progression de la maladie.

En début d'année, uniQure a partagé une mise à jour encourageante de ses discussions avec la Food and Drug Administration (FDA) américaine sur le développement de l'AMT-130. La société a fait état d'un alignement continu avec l'agence et a décrit les prochaines étapes, notamment les préparatifs de fabrication, la planification statistique des données cliniques et la définition du groupe de contrôle de comparaison approprié.

AMT-130 est la toute première thérapie génique conçue spécifiquement pour la maladie de Huntington qui a fait l'objet d'essais cliniques chez l'homme.

Ces mises à jour ont donné un élan d'optimisme à la communauté HD, mais tous les regards restaient tournés vers les données de base qui fourniraient les informations les plus définitives sur le potentiel de l'AMT-130. C'est la mise à jour que nous avons reçue aujourd'hui – entrons dans le vif du sujet !

L'AMT-130 peut ralentir les signes et les symptômes de la maladie de Huntington chez l'homme

Oui, vous avez bien lu. La principale conclusion de ces données de base est que l'AMT-130 semble ralentir l'évolution de la maladie de Huntington. Mais comment savons-nous que c'est le cas ? L'étude s'est concentrée sur plusieurs mesures largement utilisées dans la recherche et le traitement de la maladie de Huntington. Tous les résultats ont été comparés aux données d'Enroll-HD, un échantillon de contrôle de l'histoire naturelle, ce qui a permis aux scientifiques de déterminer si le déclin des participants traités était plus lent que prévu s'ils ne prenaient pas le médicament. Voici ce que l'uniQure a rapporté :

Échelle composite unifiée d'évaluation de la maladie de Huntington (cUHDRS)

Il s'agit d'un « score combiné » qui regroupe plusieurs mesures de l'évolution de la maladie : mouvement, capacités de réflexion, fonctionnement quotidien et indépendance. Il est considéré comme un moyen sensible de suivre l'évolution de la maladie au fil du temps. Dans cette étude, les personnes recevant la dose élevée d'AMT-130 ont vu leur état se dégrader beaucoup plus lentement que le groupe témoin apparié, avec un ralentissement de 75 % de la progression globale de la maladie, mesurée par le

cUHDRS. Cela signifie que le déclin que vous attendez normalement en un an prend quatre ans après le traitement par AMT-130. La modification du cUHDRS était le critère d'évaluation principal de l'essai, qui a été atteint. C'est une excellente nouvelle pour l'examen réglementaire à venir.

Capacité fonctionnelle totale (CFT)

Le TFC fait partie du cUHDRS et évalue la capacité d'une personne à gérer des activités quotidiennes telles que la gestion des finances, le travail ou l'autonomie. Il est particulièrement pertinent pour les familles car il reflète les capacités du monde réel. Le traitement par AMT-130 a significativement ralenti le déclin du TFC d'environ 60 %, et il s'agissait d'un critère d'évaluation secondaire clé, ajoutant du poids au résultat du critère d'évaluation de la cUHDRS.

Tests cognitifs (vitesse de réflexion et de traitement)

L'un des tests cognitifs utilisés est le Symbol Digit Modality Test (SDMT). Ce test vérifie la vitesse de traitement mental, qui diminue souvent au début de la maladie de Huntington. Le traitement par AMT-130 a suggéré un ralentissement de 88 % du déclin par rapport aux témoins (bien que le résultat ait manqué de peu la « signification statistique »).

La principale conclusion de ces données de base est que l'AMT-130 semble ralentir l'évolution de la maladie de Huntington.

Un autre test était le Stroop Word Reading Test (SWRT). Ce test mesure la capacité d'attention et le langage. Les participants à l'essai recevant la dose élevée d'AMT-130 ont montré un ralentissement de 113 % selon cette mesure dans l'analyse de l'uniQure.

Fonction motrice (score moteur total, TMS)

La SMT permet de suivre les symptômes de mouvements tels que la chorée (mouvements involontaires), la coordination et les mouvements oculaires. Les personnes ayant reçu la dose élevée ont semblé voir leur état s'aggraver plus lentement que les témoins, avec un ralentissement de 59 %, bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif. Ce changement pourrait signifier que l'AMT-130 pourrait être utile pour tous les types de symptômes.

Toutes les données rapportées dans la mise à jour d'uniQure donnent des nouvelles que la communauté de la maladie de Huntington attendait depuis si longtemps. Les données suggèrent que l'AMT-130 ralentit la progression des signes et des symptômes de la maladie de Huntington.

Lumière des neurofilaments (NfL)

La NfL est une protéine libérée lorsque les cellules cérébrales sont stressées ou endommagées. Dans le cas de la MH, des niveaux élevés de NfL signifient généralement une progression plus rapide de la maladie. Au bout de 36 mois, les personnes traitées par AMT-130 à forte dose avaient en fait un taux de NfL inférieur à celui qu'elles avaient au début de leur traitement (une baisse d'environ 8 %). Ce résultat est encourageant car il suggère une diminution des lésions cérébrales en cours, et il correspond aux bénéfices cliniques observés sur d'autres mesures.

Sécurité

Dans l'ensemble, l'AMT-130 semble être bien toléré et sûr. Aucun nouvel effet secondaire grave lié au médicament n'a été observé depuis la fin de l'année 2022, date à laquelle le recrutement pour l'essai a été temporairement interrompu. Les effets secondaires les plus fréquents étaient liés à la procédure chirurgicale elle-même, et tous ces problèmes ont depuis été résolus chez les personnes concernées.

Dans l'ensemble, tous ces résultats indiquent que l'AMT-130 est bénéfique pour la fonction, le mouvement, la pensée et les biomarqueurs dans le groupe à forte dose. Le groupe à faible dose a obtenu des résultats plus mitigés, ce que la société interprète comme une preuve de l'importance de la dose.

Prochaines étapes pour AMT-130

uniQure prévoit de rencontrer la FDA dans le courant de l'année pour discuter des données et espère déposer une demande de licence biologique (BLA) au début de l'année 2026. Si ces interactions et ces demandes s'avèrent fructueuses et que tout se déroule sans heurts, l'AMT-130 pourrait être lancé aux États-Unis plus tard en 2026. uniQure a également confirmé à HDBuzz qu'elle souhaitait s'engager avec d'autres organismes de réglementation, notamment l'EMA, qui supervise les approbations de médicaments en Europe.

« Ces données indiquent que l'AMT-130 a le potentiel de ralentir de manière significative la progression de la maladie, offrant ainsi un espoir longtemps attendu aux personnes et aux familles touchées par cette maladie dévastatrice » – Prof. Sarah Tabrizi

Parallèlement, d'autres participants sont traités dans les cohortes d'études en cours, ce qui permettra d'obtenir davantage de données pour aider les scientifiques à mieux comprendre les effets de l'AMT-130 sur un plus grand nombre de personnes. En particulier, uniQure recrute actuellement des personnes atteintes de la maladie de Huntington qui n'auraient pas été éligibles pour les versions précédentes de l'essai, car la partie du cerveau où le médicament serait administré était trop petite. Cela aidera la société à comprendre si des personnes à différents stades de la maladie peuvent bénéficier de l'administration d'AMT-130.

Qu'est-ce que cela signifie pour la communauté des personnes atteintes de maladies sexuellement transmissibles ?

Il s'agit d'une journée monumentale pour la recherche scientifique, pour les familles de personnes atteintes de la maladie de Huntington et pour tous les membres de la communauté de la maladie de Huntington. Le 24 septembre 2025 est la première fois que le monde apprend que la progression de la maladie de Huntington peut être modifiée par un médicament. Il ne fait aucun doute que ces résultats ont un élan pondéré, comme le premier domino tombant dans une chaîne, qui servira de point de basculement pour d'autres percées dans la recherche sur la maladie de Huntington.

C'est la toute première fois qu'un médicament contre la maladie de Huntington montre un ralentissement statistiquement significatif de la progression de la maladie sur des mesures cliniques acceptées et alignées avec la FDA. Ces résultats sont donc très encourageants (et l'équipe éditoriale de HDBuzz cherche un mouchoir en papier en pleurant de joie tout au long de la rédaction de cet article).

Malgré ce succès, une certaine prudence reste de mise

Malgré toutes ces bonnes nouvelles, il convient de rester prudent. Tout d'abord, le nombre de personnes traitées dans le cadre de cet essai est encore très faible. Toutes les statistiques présentées dans cette mise à jour concernent les données de moins de 30 participants, dont une partie seulement a reçu la dose élevée du médicament qui semble présenter des avantages. En outre, bon nombre des comparaisons effectuées pour montrer l'efficacité de ce médicament l'ont été par rapport à un groupe de contrôle externe, et non par rapport à des participants au même essai. Bien que soigneusement apparié, ce type de comparaison n'est pas aussi solide qu'une étude classique contrôlée par placebo.

Certaines pièces du puzzle manquent également. Ce médicament est conçu pour abaisser les niveaux de huntingtine, mais il n'y a pas de rapport dans cette mise à jour indiquant que le médicament agit dans ce sens – une caractéristique d'un médicament connue sous le nom d'engagement de la cible. Cela est peut-être dû en partie au fait que les outils dont nous disposons actuellement pour mesurer les niveaux de huntingtine sont assez bruyants, ce qui peut rendre les résultats confus. Nous n'avons rien appris non plus sur l'impact que ce médicament pourrait avoir sur les différentes régions de la structure cérébrale à partir d'analyses d'imagerie comme l'IRM.

Même si tout semble positif, il sera difficile de mettre l'AMT-130 à la disposition d'un grand nombre de personnes atteintes de la maladie de Huntington. L'administration d'une thérapie génique unique est très différente de la prescription de pilules ou d'injections. UniQure a révélé qu'elle travaillait déjà à l'expansion de sa capacité de fabrication et qu'elle prévoyait de s'associer à des équipes de neurochirurgiens spécialisés pour effectuer les opérations cérébrales nécessaires à l'administration du

traitement. Et puis il y a la question du coût : comme pour les autres thérapies géniques déjà sur le marché, le prix risque d'être extrêmement élevé. Ces obstacles pratiques ne diminuent pas l'enthousiasme suscité par l'AMT-130, mais ils nous rappellent que la transformation de résultats d'essais prometteurs en traitements réels est un parcours long et complexe.

Malgré ces réserves, les résultats indiquent un effet potentiel de modification de la maladie, ce que la communauté de la maladie de Huntington espère depuis longtemps. Sarah Tabrizi, directrice de l'University College London Huntington's Disease Center, a déclaré : « Ces données indiquent que l'AMT-130 a le potentiel de ralentir de manière significative la progression de la maladie, offrant ainsi un espoir longtemps attendu aux personnes et aux familles touchées par cette maladie dévastatrice ». Nous en sommes convaincus !

Qu'en est-il des autres thérapies de réduction de la huntingtine ?

Cette mise à jour est également une excellente nouvelle pour les autres entreprises qui développent des médicaments visant à abaisser le taux de huntingtine. Si l'AMT-130 peut ralentir la progression en réduisant les niveaux de protéine huntingtine, cela renforce l'idée que l'abaissement de cette protéine est une stratégie valable pour traiter la maladie de Huntington et que d'autres approches peuvent également réussir. D'ailleurs, d 'autres entreprises nous ont fait part de leurs avancées dans cette direction au début de l'année.

Cela dit, presque tous les médicaments en cours de développement agissent de manière légèrement différente. L'AMT-130 est administré directement dans le striatum, la région du cerveau la plus touchée par la MH, tandis que d'autres thérapies atteignent le cerveau par le biais du liquide céphalo-rachidien ou même de la circulation sanguine, sous forme de comprimés à prendre par la bouche.

« Nous avons écrit ensemble un nouvel avenir – nous devons maintenant en faire une réalité pour tous ceux qui en ont besoin » – Professeur Ed Wild

Elles varient également en ce qui concerne le niveau de réduction de la huntingtine qu'elles permettent d'atteindre et l'étendue de leur action dans le cerveau et le corps. À ce stade, nous ne savons toujours pas quel niveau de réduction est optimal, quelles régions du cerveau doivent être ciblées pour obtenir le meilleur effet, ni qui, à quel stade de la maladie, bénéficiera le plus de chaque approche.

Ce sont des questions auxquelles le domaine devra répondre, mais pour l'instant, les résultats de l'AMT-130 apportent un élan d'optimisme bienvenu à l'ensemble du pipeline d'inhibiteurs de la huntingtine, montrant que cette approche a le potentiel de ralentir la progression de la maladie et de modifier l'évolution de la MH.

Un pas en avant rendu possible par l'engagement de la communauté HD

Les résultats de l'AMT-130 marquent une étape importante : pour la première fois, un médicament a montré qu'il pouvait ralentir la progression de la maladie de Huntington chez l'homme.

Ces progrès n'ont pas été réalisés de manière isolée. Ils ont été rendus possibles par l'engagement extraordinaire de la communauté des personnes atteintes de la maladie de Huntington. Les familles, les groupes de défense et les participants à la recherche ont tous donné de leur temps, de leur énergie et de leur voix pour faire avancer le domaine. Les personnes atteintes de la maladie et leurs proches ont participé pendant des années à des études d'histoire naturelle telles que Enroll-HD, constituant ainsi le plus grand ensemble de données au monde sur l'évolution de la maladie en l'absence de traitement. Cet investissement porte aujourd'hui ses fruits de manière significative, puisque l'essai AMT-130 s'est appuyé sur les données d'Enroll-HD en tant qu'élément de comparaison essentiel.

La mise à jour de l’uniQure est une bonne nouvelle pour les autres essais sur l’inhibition

de la huntingtine. Tout ce que nous apprend AMT-130 peut aider à guider les scientifiques qui travaillent sur d'autres thérapies pour la maladie de Huntington.

Au-delà des données, la volonté des personnes atteintes de MH de participer aux premiers essais cliniques, y compris en subissant une opération complexe du cerveau pour l'AMT-130, représente un acte de courage extraordinaire. Chaque participant, ainsi que sa famille, a fait un choix qui comporte un risque personnel mais qui fait progresser les connaissances pour l'ensemble de la communauté. Associé au plaidoyer inlassable des organisations de lutte contre la maladie de Huntington dans le monde entier, cet engagement collectif a permis à la recherche sur la thérapie génique de progresser, d'attirer des investissements et de faire en sorte que les organismes de réglementation comprennent l'urgence de mettre des traitements à la disposition des familles.

Ed Wild, rédacteur en chef émérite de HDBuzz, qui a participé à l'essai, nous a fait part de ses réflexions sur la nouvelle d'aujourd'hui : « Aujourd'hui, nous pouvons inscrire la maladie de Huntington dans la colonne « traitable ». Nous sommes ici grâce à l'incroyable courage des volontaires de cet essai de thérapie génique – et de tous ceux qui se sont inscrits à un essai qui les a déçus mais qui les a rapprochés un peu plus – et de tous ceux qui ont donné du liquide céphalo-rachidien ou du sang, qui ont passé un IRM pour la recherche sur la maladie de Huntington, qui ont participé à Enroll-HD, qui ont conduit un être cher à une visite à la clinique ou qui ont préparé une fournée de muffins pour la maladie de Huntington. C'est ce que vous avez fait. Nous avons écrit un nouvel avenir ensemble – il nous faut maintenant en faire une réalité pour tous ceux qui en ont besoin.

D'autres travaux sont nécessaires pour confirmer les résultats, garantir la sécurité et comprendre les effets à long terme. Mais pour l'instant, cette nouvelle offre un véritable espoir que la thérapie génique pourrait changer l'avenir du traitement de la maladie de Huntington, un espoir rendu possible par la détermination de la communauté à continuer à se manifester, à contribuer et à croire au progrès.

Résumé

- L'AMT-130, administré par chirurgie cérébrale à l'aide d'un vecteur viral AAV5, est conçu pour réduire la production de la protéine huntingtine (sous ses formes expansée et non expansée), offrant ainsi la possibilité d'un traitement unique.
- La thérapie génique AMT-130 d'uniQure a atteint son objectif principal dans un essai de phase I/II, montrant pour la première fois qu'un médicament peut ralentir de manière significative la progression de la maladie de Huntington (MH) chez l'homme.
- Les participants ayant reçu une dose élevée ont montré un ralentissement substantiel du déclin à travers de multiples mesures, y compris un ralentissement de 75 % de la progression sur l'échelle composite d'HD

(cUHDRS), un ralentissement d'environ 60 % du déclin de la fonction quotidienne, et des changements favorables des biomarqueurs (notamment une réduction de la lumière des neurofilaments).

- Ces résultats proviennent de moins de 30 participants et les comparaisons reposent sur des contrôles externes, de sorte qu'une certaine prudence reste de mise. uniQure rencontrera la FDA plus tard en 2025, en vue de déposer une demande d'approbation au début de 2026, tout en augmentant la capacité de fabrication et de chirurgie.
- Ces résultats apportent un espoir sans précédent à la communauté des personnes atteintes de la maladie de Huntington, soutiennent davantage l'abaissement de la huntingtine en tant que stratégie thérapeutique et améliorent les perspectives d'autres traitements en cours de développement, tout cela grâce à l'engagement extraordinaire des participants à l'essai et de l'ensemble de la communauté des personnes atteintes de la maladie de Huntington.

En savoir plus :

Communiqué de presse de l'uniQure – 24 septembre 2025

L'auteur et le rédacteur n'ont aucun conflit à déclarer.

For more information about our disclosure policy see our FAQ...